

# Síndrome febril sin foco evidente en la exploración clínica

Bernadette Antonyrajah y Deepa Mukundan

Department of Pediatrics, University of Toledo  
College of Medicine, Toledo, Ohio, EEUU

Correspondencia: Deepa Mukundan, MD FAAP,  
Department of Pediatrics, University of Toledo  
College of Medicine, 2222 Cherry Street, Suite 2300,  
Toledo, OH 43608, EEUU.  
Tel.: +1 419 251 8039; fax: +1 419 251 7715;  
dirección electrónica: deepa.mukundan@utoledo.edu

Current Opinion in Pediatrics 2008, 20:96-102

## Finalidad de la revisión

La vacunación sistemática de los niños con la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (PCV7) y las pruebas rápidas de identificación de virus que han surgido desde la última revisión efectuada en 2002 hacen que esta revisión sea oportuna y pertinente.

## Datos recientes

Desde la introducción de la vacuna PCV7, la incidencia de bacteriemia real ha disminuido al 1% y ha influido en la epidemiología de la fiebre en la población menor de 3 años, haciendo que la infección urinaria sea la causa más frecuente. El análisis de virus mediante reacción en cadena de la polimerasa contribuye al diagnóstico precoz y sirve para disminuir el uso innecesario de antibióticos. Las infecciones graves no sólo dependen de la virulencia del microorganismo, sino también de la vulnerabilidad del huésped, lo cual ha sido objeto de una mayor atención últimamente. También se expone la enfermedad de Kawasaki en los lactantes muy pequeños, cuyo conocimiento está aumentando entre los médicos.

## Resumen

La disminución de la tasa de bacteriemia desde la introducción de la vacuna PCV7 supone que han de revisarse las directrices terapéuticas sobre la fiebre en la población menor de 3 años. Además, se precisan mejores marcadores predictivos de las infecciones bacterianas graves en esta población. También se requiere una mayor investigación centrada en el conocimiento de la respuesta inmunitaria del huésped.

## Palabras clave

Fever, Kawasaki disease, serious bacterial infection.

Curr Opin Pediatr 20:96-102.

© 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

## Introducción

Esta revisión se centra en los niños febriles en que no resulta evidente el origen o foco de la fiebre en la exploración clínica. Se expone bajo los encabezamientos siguientes:

- (1) vulnerabilidad del huésped y fisiopatología de las infecciones;
- (2) evaluación y tratamiento de los niños de 0 a 36 meses de edad con fiebre;
- (3) niños con fiebre prolongada de origen desconocido.

A continuación se revisan varios artículos que abordan la epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la fiebre en los niños.

## Vulnerabilidad del huésped y fisiopatología

Eagle y Trowsdale [1] expusieron la función de los ligandos de NKG2D (*natural-killer group 2 member D*) en la respuesta inmunitaria a las infecciones. El NKG2D es un receptor activador potente, expresado por los linfocitos

citotóxicos naturales (NK) y T, que regula las respuestas inmunitarias durante la infección, el cáncer y la autoinmunidad. Los ligandos de NKG2D engloban diversas proteínas relacionadas con el complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de clase 1 que resultan reguladas al alza por el estrés celular. Estos autores propusieron que la diversidad de ligandos de NKG2D proporciona ventaja al huésped en una batalla evolutiva antigua contra los virus impulsada por una carrera armamentística inmunológica con los patógenos. Tanto el huésped como el patógeno se encuentran bajo una presión de selección natural para diversificar y perfeccionar sus estrategias de defensa en respuesta a las mejoras efectuadas por su competidor. En experimentos *in vivo* se ha comprobado que los linfocitos NK contribuyen de manera decisiva a impulsar la evolución viral. Los autores opinan que, a su vez, la presión de selección ejercida por los virus podría seleccionar con el fin de conservar las mutaciones y duplicaciones de genes en los receptores de linfocitos NK y sus ligandos que resultan beneficiosas en la protección contra los virus. Por tanto, la enfermedad clínica en algunos sujetos y la ausencia de enfermedad en otros a pesar de presentar

exposiciones idénticas a patógenos guardan relación con la variabilidad en las interacciones entre huésped y patógeno debido a diferencias en la respuesta inmunitaria del primero.

La predisposición genética a las enfermedades infecciosas en una persona es muy compleja. Janssen y cols. [2] estudiaron la complejidad de la vulnerabilidad al virus respiratorio sincitial (VRS) en niños pequeños por medio del uso de las asociaciones génicas de 220 genes que intervienen en las respuestas de la mucosa de las vías respiratorias, la inmunidad innata, la quimiotaxis, la inmunidad adaptativa y el asma alérgica. Seleccionaron a 480 niños con bronquiolitis por VRS, a sus padres y a 1.008 controles aleatorios de la población. Los polimorfismos de nucleótidos únicos en los genes inmunitarios innatos que intervienen en la transducción de señales, la vía del interferón y la respuesta proinflamatoria presentaron la asociación más intensa con la bronquiolitis. Un conocimiento en profundidad de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa podría dar lugar al desarrollo de mejores estrategias preventivas.

### Niños de 0 a 36 meses de edad con fiebre

En las páginas siguientes se revisan algunos artículos de interés en los que se expone la epidemiología, manifestaciones clínicas, actitud diagnóstico-terapéutica, factores predictivos de una infección bacteriana grave (IBG), diagnóstico de laboratorio y tratamiento de la fiebre en los niños menores de 36 meses de edad.

#### Epidemiología

La introducción de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (PCV7) ha acelerado la evaluación y el tratamiento en continua evolución de los niños febriles. Carstairs y cols. [3\*] compararon la incidencia de bacteriemia neumocócica en niños febriles menores de 3 años que habían recibido o no la vacuna PCV7. En el grupo vacunado, ninguno (0/833) de los hemocultivos fue positivo para neumococos en comparación con un 2,4% (13/550) en el grupo no vacunado [ $P < 0,001$ ; intervalo de confianza (IC) del 95%, 1,4%-3,3%]. El neumococo fue la etiología de la bacteriemia real en el grupo no vacunado en todos los casos. Dado que la infección urinaria (IU) fue el siguiente diagnóstico más frecuente en los niños con bacteriemia real entre los 3 y 36 meses de edad, cada vez es más importante incluir análisis de orina en la evaluación de un niño febril de 3-36 meses con buen aspecto y vacunado.

Herz y cols. [4\*\*] estudiaron de manera retrospectiva la variación de la etiología y la incidencia de bacteriemia en niños previamente sanos de 3-36 meses. Se analizó a unos 100.000 pacientes por año de estudio durante 5 años (1998-2003). Los investigadores observaron que en el período post-PCV7 se produjo una reducción de la bacte-

riemia neumocócica y global del 84% y 67%, respectivamente. El número de hemocultivos disminuyó en un 35% en las consultas pediátricas ambulatorias, pero se mantuvo inalterado en los servicios de urgencias. En el período post-PCV7, un tercio de todos los microorganismos patógenos cultivados correspondió a *Escherichia coli*, otro tercio fueron neumococos de serotipos no vacunales y el tercio restante fueron *Staphylococcus aureus*, *Salmonella*, *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pyogenes*. La tasa calculada de bacteriemia oculta en el período post-PCV7 fue del 0,25%, una cifra muy por debajo del 0,5% cuando ya no resulta coste-efectivo continuar la evaluación y el tratamiento empírico basándose en las directrices actuales. En el período post-PCV7, un recuento de leucocitos superior a 15.000 tuvo una sensibilidad del 74%, una especificidad del 55%, un valor predictivo positivo del 1,5% y un valor predictivo negativo del 99,5%, lo que hace que sea un instrumento de cribado menos útil. Se precisan estudios prospectivos que ayuden a formular nuevas directrices sobre la sepsis clínica en la era post-PCV7 para disminuir el uso excesivo de antibióticos e identificar los casos raros con riesgo de bacteriemia.

#### Manifestaciones clínicas

Bergman y cols. [5\*] analizaron la relación entre la variabilidad observada en el diagnóstico y tratamiento de los neonatos febriles y las diferencias en cuanto a cuadro clínico, características demográficas, variables relacionadas con la práctica o el médico y región geográfica. La red *Pediatric Research in Office* recopiló datos y analizó 2.712 lactantes febriles menores de 3 meses evaluados por 484 pediatras en 194 consultas. Los autores desarrollaron un modelo estadístico para cuantificar los efectos independientes del cuadro clínico, características demográficas, características relacionadas con la práctica o el médico y variables regionales sobre la variabilidad de la práctica en el diagnóstico y tratamiento de los neonatos febriles. Las manifestaciones clínicas del paciente explicaron por sí solas el 29,7% de la varianza global y los efectos fijos por el lugar de práctica, el 15%. Los autores llegaron a la conclusión de que la actitud diagnóstico-terapéutica ante los lactantes febriles menores de 3 meses depende más del cuadro clínico del paciente que de las características del médico o la práctica y de la región de residencia. Resultó inquietante la observación de que no se hospitalizara al 13% de los neonatos menores de 30 días de edad a los que se evaluó como moderada o gravemente enfermos, a pesar de que la investigación ha revelado que se trata de un grupo de especial alto riesgo de IBG.

#### Actitud diagnóstico-terapéutica

En la era post-PCV7, es probable que las nuevas recomendaciones incluyan la observación de los niños febriles vacunados. No obstante, incluso con una vacuna sumamente eficaz, un subgrupo de padres preferirá un análisis o tratamiento de manera empírica. Además, las percepciones del riesgo influyen en los modelos de práctica de

los médicos y es posible que éstos no se sientan cómodos con la observación aislada, ya sea por evitar pasar por alto un caso de bacteriemia o por temor a un pleito. Madsen y cols. [6\*\*] evaluaron la estrategia diagnóstico-terapéutica que resulta más conveniente para los padres en función de su utilidad para identificar posibles resultados de fiebre de al menos 39 °C sin origen evidente en los niños de 3-36 meses con buen aspecto. Se realizó un análisis de decisiones para comparar los efectos beneficiosos y resultados de tres opciones terapéuticas (tratamiento: hemocultivos y antibióticos, evaluación: hemocultivos y hemograma, y observación). Utilizando una cohorte hipotética de 100.000 niños en cada estrategia, identificaron la opción terapéutica que se adaptaría mejor a las preferencias de los padres en relación con diversas intervenciones y resultados con una eficacia de la vacuna del 0%-95%. También efectuaron un análisis de supervivencia para evaluar la morbilidad asociada a cada estrategia terapéutica con diversas eficacias de la vacuna. Con una eficacia del 0%, las preferencias de la mayor parte de los padres indicaron la opción terapéutica, la estrategia con la mortalidad más baja. Con una eficacia de la vacuna del 95%, la mortalidad (en torno a uno por cada 100.000) fue semejante con las tres opciones terapéuticas, si bien las preferencias de los padres siguieron alineadas con las diferentes opciones: el 50% indicó observación, el 42%, evaluación y el 8%, tratamiento. En consecuencia, en la era post-PCV7 resulta razonable incorporar las preferencias de los padres a la decisión terapéutica.

#### **Instrumentos predictivos de una infección bacteriana grave**

Stathakis y cols. [7] llevaron a cabo, en Australia, una revisión retrospectiva de pacientes febriles de 3-36 meses para determinar el factor predictivo más fiable de bacteriemia. Entre los 1.488 pacientes estudiados, 43 (2,9%) presentaron bacteriemia y el microorganismo más frecuente fue el neumococo (74,4%). El modelo de regresión logística óptimo identificó el recuento de neutrófilos como la variable más predictiva de bacteriemia. Esto no resulta sorprendente, ya que la bacteriemia neumocócica se acompaña de una leucocitosis notable. Aún debe confirmarse si esto se mantendrá así en la era post-PCV7. La tasa de vacunación con PCV7 fue del 50% hasta 2005; desde entonces, el gobierno australiano ha distribuido la vacuna de forma gratuita.

Andreola y cols. [8\*] evaluaron la utilidad de las concentraciones de procalcitonina y proteína C reactiva (PCR), en comparación con el recuento total de leucocitos y el recuento absoluto de neutrófilos (RAN), para pronosticar IBG en niños febriles en el servicio de urgencias. El análisis de los datos de 408 niños de entre 7 semanas y 36 meses reveló que se diagnosticó una IBG en 94 (23,1%) y se confirmó una infección viral en 36 (8,8%). La procalcitonina, la PCR, el recuento de leucocitos y el RAN fueron significativamente mayores en los pacientes con IBG. La

procalcitonina difirió de manera significativa en relación con la afectación de diferentes órganos ( $P < 0,001$ ), observándose los valores más altos en caso de sepsis y meningitis. Únicamente la procalcitonin [razón de posibilidades (RP), 1,32; IC del 95%, 1,11-1,57;  $P < 0,001$ ] y la PCR (RP, 1,02; IC del 95%, 0,60-0,87;  $P < 0,001$ ) siguieron siendo factores predictivos significativos de IBG en un modelo de regresión múltiple. En los niños con fiebre durante menos de 8 h ( $n = 45$ ) antes del ingreso, la procalcitonina, la PCR y el RAN fueron significativamente más altos en el grupo con IBG. Los autores llegaron a la conclusión de que la procalcitonina y la PCR presentan un mejor rendimiento que el recuento de leucocitos y el RAN en lo que se refiere a pronosticar IBG en los niños con fiebre sin origen evidente. Se precisan nuevos estudios con fines de confirmación.

Se necesita un instrumento predictivo fiable de las IBG que ayude a los clínicos a identificar a los niños con un riesgo elevado de IBG. Bleeker y cols. [9\*] validaron de forma externa y actualizaron, en los Países Bajos, un instrumento previamente desarrollado para pronosticar las IBG en los niños con fiebre sin origen evidente. En el estudio original, un análisis de regresión logística multifactorial escalonado deparó un instrumento predictivo final en el que se incluyeron dos modelos: el 'modelo clínico' (basado en la anamnesis y la exploración física del paciente) y el 'modelo clínico y de laboratorio' (con inclusión de las características de laboratorio). El modelo clínico presentó una capacidad discriminativa escasa cuando se utilizó en el nuevo conjunto de pacientes, por lo que fue necesario actualizar el instrumento predictivo original. Esto se llevó a cabo utilizando los datos de todos los pacientes disponibles ( $n = 381$ ). Ambos modelos se tradujeron en una 'puntuación clínica', que derivó del 'modelo clínico' actualizado y una 'puntuación de laboratorio', a partir del 'modelo clínico y de laboratorio' actualizado. Los factores predictivos clínicos fueron la duración de la fiebre, vómitos, aspecto clínico grave, retracciones de la pared torácica y circulación periférica defectuosa, mientras que los factores predictivos de laboratorio consistieron en recuento de leucocitos, PCR y presencia de al menos 70 leucocitos en un análisis de orina con tira reactiva. El instrumento predictivo actualizado careció de una potencia discriminativa perfecta y únicamente podía emplearse como instrumento de cribado. Estamos de acuerdo con los autores en que este instrumento actualizado podría utilizarse para respaldar la toma de decisiones junto con la experiencia clínica y que nunca debería usarse como instrumento diagnóstico independiente.

#### **Diagnóstico de laboratorio**

Peltola y cols. [10] analizaron el recuento de leucocitos y las concentraciones de PCR en niños mayores de un mes de edad con infecciones bacterianas y virales confirmadas por métodos de laboratorio. Seleccionaron la bacteriemia por *S. pneumoniae*, *S. aureus* y *E. coli* como infecciones

bacterianas y las infecciones respiratorias por virus respiratorio sincitial (VRS), rinovirus, adenovirus y enterovirus, la meningitis por enterovirus y las infecciones por gripe A y B como infecciones virales. Realizaron una revisión retrospectiva de historias clínicas y las medianas del recuento de leucocitos y concentración de PCR fueron de 18.600 células/mm<sup>3</sup> y 84 mg/l, respectivamente, en los niños con bacteriemia, en comparación con 9.500 células/mm<sup>3</sup> y 12 mg/l, respectivamente, en aquellos con infecciones virales ( $P < 0,001$ ). Entre las infecciones virales, la infección respiratoria por adenovirus se asoció a un aumento del recuento de leucocitos, PCR o ambos en el 67% de los niños, que fue significativo en comparación con el resto de infecciones virales ( $P < 0,001$ ). Las medianas del recuento de leucocitos y concentración de PCR son mayores en las infecciones bacterianas invasoras que en las infecciones virales, aunque los valores se distribuyen de manera amplia. Por tanto, no son indicadores fiables y realmente se necesitan mejores factores predictivos de las IBG.

Se requiere una prueba fiable que distinga entre infecciones bacterianas y virales para evitar el uso de antibióticos innecesarios. Nuutila y cols. [11\*] investigaron un marcador novedoso de infecciones bacterianas designado 'puntuación de infección clínica (CIS)', que incorporaba datos de laboratorio clínico convencionales y un análisis cuantitativo de la expresión de los receptores de complemento CR1 y CR3 en los neutrófilos como factores predictivos. Tras su confirmación microbiológica o diagnóstico clínico, se constató que 135 pacientes tuvieron una infección bacteriana ( $n = 89$ ) o viral ( $n = 46$ ). Todas las variables medidas (recuento de leucocitos, RAN, PCR, velocidad de sedimentación globular y concentraciones de CR1 y CR3 en neutrófilos) aumentaron de manera significativa en las infecciones bacterianas, en especial, la expresión de CR1 y CR3 en neutrófilos. La puntuación CIS varió entre 0 y 8 y presentó una sensibilidad del 98% y una especificidad del 97% para diferenciar entre infecciones bacterianas y virales. El análisis de laboratorio de CR1 y CR3 en neutrófilos requiere más innovaciones para prolongar el tiempo de almacenamiento de las muestras. Los autores señalan que, con la investigación adicional, la evaluación diagnóstica basada en la puntuación CIS podría ayudar potencialmente a los médicos en el uso adecuado de los antibióticos.

Hsiao y cols. [12\*] investigaron la epidemiología de la enfermedad febril y evaluaron la utilidad de pruebas de cribado en lactantes de 2-6 meses de edad. Se diagnosticó una IBG en 44 (10,3%) de 429 lactantes estudiados: 41 con bacteriuria y cuatro (0,9%) con bacteriemia. Un paciente presentó una bacteriemia neumocócica (0,2%), lo que es coherente con las tasas observadas en la era post-PCV7. La inmunofluorescencia directa (IFD) para virus fue positiva en 163 (38%) y la mayoría fueron VRS o gripe A. Se observó una IBG coexistente en el 4,9% (ocho de 163; IC del 95%, 2,1-9,4) de los que tuvieron una IFD

positiva, una cifra significativamente ( $P < 0,001$ ) inferior al 13,5% (34 de 251; IC del 95%, 9,6-18,4) en caso de una IFD negativa. La tasa de bacteriuria no se vio influida por el sexo, pero el riesgo de los varones sin circuncidar fue al menos 13 veces mayor que el de los circuncidados. La epidemiología de la enfermedad febril en los neonatos en la era post-PCV7 es cambiante y los análisis fiables de virus han mejorado aún más las posibilidades diagnósticas.

Desde que los análisis rápidos de gripe pueden obtenerse con facilidad, no está claro si el hecho de conocer si un paciente ha tenido o no un resultado positivo para gripe influye en la evaluación diagnóstica adicional por parte de los médicos. Abanses y cols. [13\*] estudiaron la repercusión de un análisis rápido de gripe A y B basado en un método de cribado en neonatos febriles y niños de 3-36 meses. Se incluyó a los pacientes en uno de dos grupos: uno al que se analizó en el momento del cribado (288 pacientes) y otro que siguió el protocolo convencional (719 pacientes). En el grupo analizado en el momento del cribado, 81 (28%) tuvieron un resultado positivo, mientras que esta cifra fue de 75 (30%) de 252 en el grupo de protocolo convencional. Se solicitaron hemogramas, hemocultivos, análisis de VRS, análisis de orina y radiografías de tórax con una frecuencia significativamente mayor en el grupo de protocolo convencional entre los pacientes que tuvieron resultados positivos para gripe. Ninguno de los pacientes positivos para gripe en que se analizó la presencia de bacteriemia o bacteriuria tuvo resultados positivos. Los autores resumen que la instauración de un protocolo en el servicio de urgencias para identificar virus de la gripe con rapidez en neonatos febriles previamente sanos sin un origen evidente de la infección provoca disminuciones significativas de la evaluación diagnóstica adicional, el tiempo en el servicio de urgencias y los costes.

King y cols. [14\*] informaron de la duración de la hospitalización y el uso de antibióticos en neonatos menores de 3 meses en que se analizó la presencia de enterovirus en el líquido cefalorraquídeo. Se obtuvieron resultados positivos en 154 (34,8%) de 478 pacientes analizados y la duración media de la estancia fue de 3,64 días, con una mediana del tiempo de obtención de la prueba de 23 h. En un análisis multifactorial, el hecho de tener un resultado positivo en una PCR de enterovirus en líquido cefalorraquídeo se asoció a una disminución de 1,54 días de la duración de la estancia y un 33,7% menos de duración del uso de antibióticos. Es probable que ahora estemos viendo los efectos beneficiosos de los análisis rápidos mediante PCR y respaldamos el uso sistemático de estas pruebas en los pacientes después de una evaluación clínica adecuada.

#### Tratamiento

Sarrell y cols. [15\*] llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego sobre la eficacia de los antipiréticos paracetamol, ibuprofeno o ambos alternantes en el trata-



miento de la fiebre en niños de 6-36 meses de edad. Se aleatorizó a un total de 464 niños y se les distribuyó por igual a uno de tres grupos: paracetamol cada 6 h, ibuprofeno cada 8 h o paracetamol e ibuprofeno alternantes cada 4 h durante 3 días tras una dosis de carga de uno u otro fármaco. El régimen alternante se acompañó de una temperatura media más baja, una reducción más rápida de la fiebre y un menor absentismo de la guardería ( $P < 0,001$ ). Este estudio confirmó la eficacia, si bien los acontecimientos adversos requieren una evaluación cuidadosa y una mayor investigación. Una preocupación relacionada con el régimen alternante es la sobredosis accidental.

Walsh y cols. estudiaron los hábitos de medicación de los padres australianos y las influencias sobre el uso de medicación en caso de fiebre infantil [16\*] por medio de una encuesta de 401 padres con hijos de entre 6 meses y 5 años de edad. Los resultados son interesantes e inquietantes: el 91% empleó fármacos de venta sin receta, el 94% reconoció utilizar paracetamol y el 77% reconoció usar ibuprofeno. La dosis se determinó de manera predominante a partir del peso (86,3%) o la edad (84,3%) y la frecuencia, a partir de las instrucciones incluidas en el prospecto del medicamento (55,3%) o la temperatura (40,6%); el 52% recibió fármacos alternantes y el 65,8% de ellos por temperaturas inferiores a 38,5 °C. Las decisiones de alternar se vieron influidas por la información procedente de médicos u hospitales (49,5%) y los niños que siguieron febriles después de recibir el antipirético (41,7%). Los autores llegaron a la conclusión de que la opinión de que estos fármacos son perjudiciales se vio anulada por el temor a evoluciones adversas debido a la fiebre. Es probable que, ante el coste cada vez mayor de la asistencia sanitaria, un número más alto de padres empleen fármacos de venta sin receta antes de llevar al niño a la consulta del médico para una evaluación.

Doganis y cols. [17] realizaron un estudio prospectivo para evaluar si la demora en el tratamiento de IU en niños febriles de entre 2 semanas y 24 meses influye en el desarrollo de cambios inflamatorios agudos y la aparición posterior de cicatrices renales según lo documentado mediante una gammagrafía con ácido dimercaptosuccínico (DMSA). En este estudio participó un total de 278 neonatos con su primera IU (confirmada por aspiración suprapúbica). La mediana del tiempo entre el inicio de los síntomas y el tratamiento antibiótico fue de dos días (intervalo, 1-8 días).

En el 57% se documentaron cambios renales en la gammagrafía con DMSA. El 41% ( $n = 105$ ) de los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico durante las primeras 24 h después del inicio de la fiebre presentó cambios en la gammagrafía con DMSA en comparación con el 59% ( $n = 73$ ) cuando el tratamiento se inició el día 2 y el 72% ( $n = 100$ ) cuando se inició entre los días 3 y 8. La frecuencia de formación de cicatrices se mantuvo inalterada

y fue independiente del momento de administración del tratamiento. Es importante entender que los cambios inflamatorios agudos en los riñones pueden empeorar a medida que se demora el tratamiento, aunque es posible que no afecten a los cambios a largo plazo, como la formación de cicatrices renales.

Montini y cols. efectuaron un estudio de no inferioridad multicéntrico, aleatorizado y controlado [18\*] en Italia para comparar la eficacia de la antibioterapia oral aislada con respecto al tratamiento parenteral seguido de oral en niños durante el primer episodio de pielonefritis aguda. Se aleatorizó a un total de 502 niños de entre 1 mes y 7 años de edad con pielonefritis clínica a recibir únicamente amoxicilina-ácido clavulánico por vía oral o ceftriaxona por vía parenteral durante 3 días seguido de amoxicilina-ácido clavulánico durante 7 días. No se constataron diferencias significativas entre los grupos en cuanto al tiempo hasta la defervescencia o la tasa de formación de cicatrices renales. El tratamiento oral es una opción, pero debe utilizarse con precaución y con un seguimiento de cerca en los pacientes adecuados.

## Fiebre prolongada de origen desconocido

A continuación se revisan algunos artículos de interés en que se trata la fiebre prolongada de origen desconocido en los niños.

### Epidemiología

Pasic y cols. [19] investigaron de manera prospectiva las causas y la evolución de la fiebre infantil de origen desconocido (FOD) en 185 pacientes derivados a un único centro pediátrico terciario de Belgrado, Serbia y Montenegro. La etiología se determinó en el 71% y el 38% presentó enfermedades infecciosas. La infección más frecuente fue la debida al virus de Epstein-Barr, seguida de la leishmaniasis visceral, que es endémica en la región. Los trastornos autoinmunitarios fueron la siguiente causa en frecuencia, de modo que explicaron el 13% de los casos, la enfermedad de Kawasaki, el 6%, y las neoplasias malignas, una cifra semejante. La etiología fue desconocida en el 29%. En torno al 15% presentó una disfunción significativa de sistemas orgánicos durante la investigación de la FOD y cinco (2,5%) pacientes fallecieron. La mortalidad se asoció a un tratamiento sintomático prolongado y una disfunción significativa de sistemas orgánicos en el momento de ingreso. Este estudio reitera que las enfermedades infecciosas son la primera causa de FOD en los niños.

### Enfermedad de Kawasaki

Lee y cols. compararon de manera retrospectiva las manifestaciones clínicas, datos de laboratorio y evolución [20\*] a las edades de menos de 6 meses, entre 7 meses y 4 años (edad típica de la enfermedad de Kawasaki) y a partir de 5 años. Se estudió a un total de 136 niños, con 10 (7,4%) menores de 6 meses y 12 (8,8%) de 5 años o más. Los niños de 5 años o más tuvieron una mayor duración de la

fiebre, adenopatías cervicales, aparición más frecuente de lesiones en las arterias coronarias y un RAN más alto. A los menores de 6 meses se les diagnosticó de enfermedad de Kawasaki incompleta y tuvieron una mayor incidencia de trombocitosis y lesiones en las arterias coronarias que respondieron al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IGIV). Los profesionales sanitarios no deberían limitarse al intervalo de edad típico porque un tratamiento inmediato con IGIV disminuye la morbilidad debida a lesiones en las arterias coronarias.

Chang y cols. [21\*] investigaron las características clínicas y analíticas de la enfermedad de Kawasaki en lactantes menores de 6 meses de edad. Veinte (17%) de 120 pacientes tenían menos de 6 meses y 100 (83%) eran mayores de 6 meses. El hidrops de la vesícula biliar fue significativamente mayor en los menores de 6 meses, ( $P < 0,001$ ), mientras que el recuento de leucocitos fue significativamente más alto en los mayores de 6 meses ( $P < 0,001$ ). En este estudio, fue más probable que los neonatos menores de 6 meses tuvieran un cuadro incompleto (35% frente al 12%,  $P = 0,025$ ), afectación coronaria (65% frente al 19%,  $P < 0,001$ ), tratamiento tardío con IGIV y una evolución relativamente mala. Debe sospecharse una enfermedad de Kawasaki en los lactantes menores de 6 meses que presentan una enfermedad febril prolongada a pesar de un cuadro clínico incompleto. Un ecocardiograma es importante en la evaluación diagnóstica y el tratamiento precoz con IGIV en vista del elevado riesgo de lesiones coronarias.

Nigrovic y cols. [22\*] investigaron la utilidad de un recuento plaquetario extremadamente elevado ( $> 800.000$  células/mm<sup>3</sup>) para ayudar a identificar a los lactantes febriles con enfermedad de Kawasaki. Los autores revisaron de manera retrospectiva las historias clínicas de 26.500 niños menores de un año en que se realizó un recuento plaquetario como parte de una evaluación en el servicio de urgencias; el 8,5% de los lactantes con un recuento plaquetario mayor de 800.000 células/mm<sup>3</sup> presentó una enfermedad de Kawasaki en comparación con el 0,4% con un recuento inferior a 800.000 células/mm<sup>3</sup> (razón de probabilidad, 17; IC, 8-34). Coincidimos con los autores en que, en los niños, especialmente en los menores de 6 meses, con fiebre prolongada, elevación extrema del recuento plaquetario y sin un diagnóstico alternativo convincente debe evaluarse la presencia de una enfermedad de Kawasaki.

Newburger y cols. [23\*], como parte de los *Pediatric Heart Network Investigators*, llevaron a cabo un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para determinar si el uso de metilprednisona intravenosa además del tratamiento convencional con IGIV reduce aún más el riesgo de anomalías en las arterias coronarias. Se aleatorizó a pacientes con enfermedad de Kawasaki a recibir metilprednisona ( $n = 101$ ) o placebo ( $n = 98$ ) ade-

más de IGIV. Los dos grupos presentaron resultados semejantes en cuanto a lesiones en las arterias coronarias, días de estancia hospitalaria, número de días de fiebre, tasas de retratamiento con IGIV y número de acontecimientos adversos. Los datos presentados no respaldaron el uso de metilprednisona además de IGIV en la enfermedad de Kawasaki.

#### Otros aspectos

Scagni y cols. [24] describieron dos niños con enfermedad de Kikuchi-Fujimoto (EKF) como una causa rara de adenopatías y fiebre de origen desconocido. La EKF es una linfadenitis necrosante histiocítica rara, benigna, de desaparición espontánea y de origen desconocido y debe considerarse en el diagnóstico diferencial de las adenopatías y fiebre de origen desconocido. Dado que no existen pruebas específicas para su diagnóstico, se requiere un alto índice de sospecha y una evaluación histopatológica cuidadosa. Un diagnóstico exacto reducirá al mínimo las investigaciones innecesarias y tratamientos inadecuados.

Christie y cols. [25\*] comunicaron una prevalencia elevada de encefalitis por *Mycoplasma pneumoniae* en 1.988 pacientes con encefalitis inexplicada. De los 111 pacientes con datos de *M. pneumoniae* según la serología o PCR en líquido cefalorraquídeo, 84 (76%) eran menores de 18 años. Ochenta de los 84 pacientes fueron positivos según la serología aislada y la PCR en líquido cefalorraquídeo rara vez fue positiva (2%). Los pacientes pediátricos con encefalitis por *M. pneumoniae* tuvieron una mediana de edad de 11 años, así como una progresión rápida con ingreso frecuente en la UCI (55%), y precisaron hospitalizaciones prolongadas. Entre los síntomas destacaron fiebre (70%), letargo (68%) y alteración del nivel de conciencia (58%). Presentaron menos convulsiones y una evolución hospitalaria menos grave. En todo niño con encefalitis inexplicada debe contemplarse la realización de un análisis de *M. pneumoniae*.

#### Conclusiones

La epidemiología cambiante de la fiebre sin foco evidente en la población de muy poca edad debido a la vacuna PCV7 merece una reevaluación de las directrices actuales. Las pruebas diagnósticas rápidas y unos mejores factores predictivos de la enfermedad deberían contribuir a mejorar el abordaje diagnóstico-terapéutico de los niños febriles. La investigación dirigida a ampliar los conocimientos relativos al sistema inmunitario resulta muy necesaria. La enfermedad de Kawasaki sigue siendo un enigma y se necesita más investigación para descifrar su etiología y fisiopatología.

#### Agradecimientos

Manifiesto mi agradecimiento a Lisa Nichols por sus numerosas y perfectas búsquedas bibliográficas y a Avind Rampersad, MD, por su ayuda con el artículo.

## Bibliografía y lecturas recomendadas

Los artículos de especial interés, publicados en el período anual de la revisión, se han resaltado de la forma siguiente:

- de interés especial
- de interés extraordinario

Pueden consultarse también otras referencias bibliográficas relacionadas con este tema en el apartado de Bibliografía Mundial Actual del número original del artículo (páginas 114-115).

- 1 Eagle RA, Trowsdale J. Promiscuity and the single receptor: NKG2D. *Nat Rev Immunol* 2007; 7:737-744.
- 2 Janssen R, Bont L, Siezen CL, Hodemaekers HM, *et al*. Genetic susceptibility to respiratory syncytial virus bronchiolitis is predominantly associated with innate immune genes. *J Infect Dis* 2007; 196:826-834.
- 3 Carstairs KL, Tanen DA, Johnson AS, *et al*. Pneumococcal bacteremia in febrile infants presenting to the emergency department before and after the introduction of the heptavalent pneumococcal vaccine. *Ann Emerg Med* 2007; 49:772-777.

En este estudio retrospectivo se comparó la tasa de bacteriemia entre los sujetos que recibieron o no la vacuna PCV7. Se constató que las tasas de bacteriemia real por neumococos habían disminuido en la población vacunada y que la IU fue la siguiente causa más frecuente de fiebre en los niños de 3-36 meses de edad.

- 4 Herz AM, Greenhow TL, Alcantara J, *et al*. Changing epidemiology of outpatient bacteremia in 3- to 36-month-old children after the introduction of the heptavalent conjugated pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:293-300.

Los datos de este estudio respaldan la idea de que la práctica sistemática consistente en obtener hemocultivos y hemogramas quizá ya no esté indicada en los niños febriles, de buen aspecto, vacunados y previamente sanos.

- 5 Bergman DA, Mayer ML, Pantell RH, *et al*. Does clinical presentation explain practice variability in the treatment of febrile infants? *Pediatrics* 2006; 117:787-795.

Se trata de un estudio interesante en que se analizó la variación de las prácticas entre los médicos en el tratamiento de los neonatos febriles por medio de un modelo estadístico. Basándose en este modelo, se pudo explicar que en torno al 50% de la variabilidad y el 30% de la variabilidad global fue dependiente del cuadro clínico.

- 6 Madsen KA, Bennett JE, Downs SM. The role of parental preferences in the management of fever without source among 3- to 36-month-old children: a decision analysis. *Pediatrics* 2006; 117:1067-1076.

Se trata de un estudio realizado de manera elegante en que se empleó un análisis de decisiones para comparar los efectos beneficiosos y resultados de tres opciones terapéuticas (tratamiento: hemocultivos y antibióticos, evaluación: hemocultivos y hemograma, y observación). El modelo de análisis de la supervivencia utilizado deberían conocerlo todos los médicos que atienden a neonatos febriles. Asimismo, la exploración de las preferencias de los padres conforme disminuye la posibilidad de IBG en la era post-PCV7 resulta instructiva y es probable que requiera consideración en el tratamiento de los neonatos febriles vacunados en el futuro.

- 7 Stathakis T, Acworth JP, Barnett AG. Prediction tool for bacteraemia in children aged 3-36 months. *Emerg Med Australas* 2007; 19:353-358.
- 8 Andreola B, Bressan S, Callegaro S, *et al*. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:672-677.

En este estudio se comparó el valor de las concentraciones de procalcitonina y PCR con el del recuento total de leucocitos y RAN en lo que se refiere a predecir IBG en niños febriles en el servicio de urgencias. Aunque la procalcitonina, PCR, recuento de leucocitos y RAN fueron significativamente mayores en los pacientes con IBG, la procalcitonina y la PCR tuvieron un mejor rendimiento que el recuento de leucocitos y el RAN en lo que se refiere a predecir IBG en los niños con fiebre sin origen evidente.

- 9 Bleeker SE, Derksen-Lubsen G, Grobbee DE, *et al*. Validating and updating a prediction rule for serious bacterial infection in patients with fever without source. *Acta Paediatr* 2007; 96:100-104.

El instrumento predictivo actualizado careció de una potencia de discriminación perfecta y podría utilizarse como instrumento de cribado para respaldar la toma de decisiones junto con la experiencia clínica y no debería utilizarse como instrumento diagnóstico independiente.

- 10 Peltola V, Mertsola J, Ruuskanen O. Comparison of total white blood cell count and serum C-reactive protein levels in confirmed bacterial and viral infections. *J Pediatr* 2006; 149:721-724.
- 11 Nuutila J, Hohenthal U, Laitinen I, *et al*. Quantitative analysis of complement receptors, CR1 (CD35) and CR3 (CD11b), on neutrophils improves distinction between bacterial and viral infections in febrile patients: comparison with standard clinical laboratory data. *J Immunol Methods* 2006; 315:191-201.

En este trabajo se presenta un marcador novedoso de infecciones bacterianas designado punto CIS, que incorpora datos convencionales de laboratorio clínico y un análisis cuantitativo de los receptores del complemento de neutrófilos CR1 y CR3. Se constató que el tiempo de almacenamiento de las muestras modifica las concentraciones de CR1 y CR3. A pesar de los defectos, este método novedoso requiere nuevos estudios.

- 12 Hsiao AL, Chen L, Baker MD. Incidence and predictors of serious bacterial infections among 57- to 180-day-old infants. *Pediatrics* 2006; 117:1695-1701.

En este estudio se investigó la epidemiología de las enfermedades febriles y se evaluó la utilidad de pruebas de cribado en la era post-PCV7. El recuento de leucocitos y la PCR ya no son pruebas de cribado útiles, pero los análisis fiables de virus han mejorado el conocimiento de la epidemiología de la fiebre sin origen y han contribuido al uso racional de los antibióticos.

- 13 Abanses JC, Dowd MD, Simon SD, Sharma V. Impact of rapid influenza testing at triage on management of febrile infants and young children. *Pediatr Emerg Care* 2006; 22:145-149.

Los autores observaron que los sujetos con un resultado positivo en el cribado de virus de la gripe pasan un menor tiempo en el servicio de urgencias y se someten a menos estudios diagnósticos, así como que el coste de su asistencia es menor. Sin embargo, los niños con un resultado positivo también deben ser evaluados clínicamente por el médico para descartar infecciones bacterianas coexistentes antes de ser dados de alta del servicio de urgencias.

- 14 King RL, Lorch SA, Cohen DM, *et al*. Routine cerebrospinal fluid enterovirus polymerase chain reaction testing reduces hospitalization and antibiotic use for infants 90 days of age or younger. *Pediatrics* 2007; 120:489-496.

Se evalúa la repercusión de los análisis rápidos de virus por PCR en el tratamiento de los neonatos febriles. En este estudio se comunica que un resultado positivo en un análisis de enterovirus en líquido cefalorraquídeo por PCR se asoció a una disminución de 1,54 días de la duración de la estancia y a una menor duración del tratamiento antibiótico en los neonatos febriles.

- 15 Sarrell EM, Wielunsky E, Cohen HA. Antipyretic treatment in young children with fever: acetaminophen, ibuprofen, or both alternating in a randomized, double-blind study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160:197-202.

En este estudio se describe que el régimen alternante se acompañó de una temperatura media más baja, una reducción más rápida de la fiebre y un menor absentismo de la guardería ( $P < 0,001$ ). Una preocupación relacionada con el régimen alternante es una sobredosis accidental con alguno de estos fármacos. Los acontecimientos adversos relacionados con los fármacos precisan una evaluación más detallada.

- 16 Walsh A, Edwards H, Fraser J. Over-the-counter medication use for childhood fever: a cross-sectional study of Australian parents. *J Paediatr Child Health* 2007; 43:601-606.

Los autores encuestaron a 401 padres australianos con hijos de edades comprendidas entre los 6 meses y 5 años acerca de sus hábitos de medicación y las influencias sobre el uso de medicación para tratar la fiebre durante la infancia. Llegaron a la conclusión de que la opinión de que estos fármacos son perjudiciales se vio anulada por el temor a evoluciones adversas debido a la fiebre.

- 17 Doganis D, Siafas K, Mavrikou M, *et al*. Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage? *Pediatrics* 2007; 120:e922-e928.

- 18 Montini G, Toffolo A, Zucchetta P, *et al*. Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicenter randomized controlled noninferiority trial. *BMJ* 2007; 335:386.

Este estudio es un ensayo aleatorizado y controlado de no inferioridad en el que se comparó la eficacia de la antibioterapia oral aislada con la del tratamiento parenteral seguido de oral en niños durante el primer episodio de pielonefritis aguda. No se constataron diferencias significativas entre los grupos en cuanto al tiempo hasta la defervescencia o la tasa de formación de cicatrices renales. El tratamiento oral es una opción, pero debe utilizarse con precaución en los pacientes adecuados.

- 19 Pasic S, Minic A, Djuric P, *et al*. Fever of unknown origin in 185 paediatric patients: a single-centre experience. *Acta Paediatr* 2006; 95:463-466.

- 20 Lee KY, Hong JH, Han JW, *et al*. Features of Kawasaki disease at the extremes of age. *J Paediatr Child Health* 2006; 42:423-427.

Se estudió a un total de 136 niños, 10 (7,4%) de ellos menores de 6 meses y 12 (8,8%) con una edad mínima de 5 años. Se describen las características clínicas fuera del intervalo de edad habitual.

- 21 Chang FY, Hwang B, Chen SJ, *et al*. Characteristics of Kawasaki disease in infants younger than six months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:241-244.

En este estudio se describen las características clínicas y analíticas de la enfermedad de Kawasaki en neonatos menores de 6 meses de edad. En esta población fue más probable que existiera un cuadro incompleto (35% frente al 12%,  $P = 0,025$ ), afectación coronaria (65% frente al 19%,  $P < 0,001$ ), tratamiento tardío con IGIV y una evolución relativamente mala.

**22** Nigrovic LE, Nigrovic PA, Harper MB, Chiang VW. Extreme thrombocytosis  
 • predicts Kawasaki disease in infants. *Clin Pediatr (Phila)* 2006; 45:446–452.  
 Los autores investigaron la utilidad de un recuento plaquetario extremadamente elevado para ayudar a identificar a los neonatos febriles con enfermedad de Kawasaki. En los niños menores de 6 meses con fiebre prolongada, elevación extrema del recuento plaquetario y sin un diagnóstico alternativo convincente debe evaluarse la presencia de una enfermedad de Kawasaki.

**23** Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, *et al.* Randomized trial of pulsed  
 • corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007; 356:663–675.

Los datos de un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo bien realizado no respaldan el uso de metilprednisona además de IGIV en la enfermedad de Kawasaki.

**24** Scagni P, Peisino MG, Bianchi M, *et al.* Kikuchi-Fujimoto disease is a rare cause of lymphadenopathy and fever of unknown origin in children: report of two cases and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27:337–340.

**25** Christie LJ, Honarmand S, Talkington DF, *et al.* Pediatric encephalitis: what is  
 • the role of *Mycoplasma pneumoniae*? *Pediatrics* 2007; 120:305–313.

Los autores comunican una prevalencia elevada (111 de 1.988) de encefalitis por *Mycoplasma pneumoniae* en los pacientes con encefalitis inexplicada. Ochenta y cuatro (76%) tenían menos de 18 años de edad. En todo niño con encefalitis inexplicada debe contemplarse la realización de un análisis de *M. pneumoniae*.



